钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂与二肽基肽酶-4 抑制剂对老年 2 型糖尿病患者体重和身体成分的影响比较

夏青青, 陈景言, 孙勤, 刘瑶霞, 任敏, 刘洋, 曹晓红, 汤夏莲, 李永玲, 张敏*

电子科技大学附属医院四川省医学院·四川省人民医院老年内分泌科，四川 成都 610070

基金项目：新型降糖药物改善伴老年综合征 2 型糖尿病患者生存质量的研究及数据库建立（四川省干保基金 川干研 2019-213）

通讯作者：张敏，电话：028-87395734，E-mail：zhangmininf@med.uestc.edu.cn

【摘要】**目的：**比较达格列净与利格列汀对已使用二甲双胍治疗血糖控制不佳的老年 2 型糖尿病患者体重和身体成分的影响。方法：纳入已接受二甲双胍治疗，HbA1c 水平 7.0%-8.5%的老年 2 型糖尿病患者 106 例，随机分为达格列净和利格列汀组，研究前后使用生物电阻抗分析进行身体成分评估。结果：从基线到 24 周达格列净组的平均体重变化为-3.78kg，达格列净也显著降低了肌肉质量和总身体蛋白质。与利格列汀相比，从基线到第 24 周，达格列净使体脂质量下降得更多，统计学差异明显。结论：达格列净显著降低体重，包括体脂与瘦体重，在老年衰弱患者应该慎用。

【关键词】达格列净；利格列汀；体重；身体成分；2 型糖尿病；老年

Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on body weight and body composition in elderly patients with type 2 diabetes

Xia qingqing，Chen jingyan，Sun qin，Liu yaoxia，Ren min，Liu yang，Cao xiaohong，Tang xialian，Li yongling，Zhang min

Abstract

Objective： This study compared the effects of dapagliflozin and linagliptin on weight and body composition in elderly T2DM patients who had already been treated with metformin for poor blood sugar control.

Methods： Totally 106 elderly patients with type 2 diabetes who had received metformin treatment and had HbA1c levels of more than 7.0% were randomly divided into dapagliflozin and linagliptin groups. Bioimpedance analysis was used to assess body composition before and after the study.

Results： The average body weight change from baseline to 24 weeks in the dapagliflozin group was -3.78 kg . Dapagliflozin also significantly reduced muscle massand total body protein. Compared with linagliptin, dapagliflozin resulted in a greater decrease in body fat mass from baseline to week 24, the statistical difference was significant.

Conclusion： Dapagliflozin significantly reduces body weight, including body fat and lean weight, and should be used with caution in elderly frail patients.

Keywords： dapagliflozin; linagliptin; weight; body composition; T2DM; elderly

2 型糖尿病患病率在全球范围不断攀升。同时，随着经济快速发展、人均寿命延长、社会老龄化，老年（≥60 岁）2 型糖尿病（T2DM）患者也越来越多。由于心血管风险和肾病风险随年龄及 2 型糖尿病长病程增长，而钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂（SGLT2 抑制剂）可降低心血管及肾脏事件风险证据充分，老年 T2DM 被处方这类降糖药物处方的可能性大大增加。作为负能量药物，SGLT2 抑制剂在降糖同时可能对人体成分产生影响，其减少脂肪的同时可能导致肌肉的减少，对于老年糖尿病患者而言，尤其是虚弱的老年糖尿病患者，肌肉损失降低患者生活质量、增加跌倒风险，缩短预期寿命。而二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4 抑制剂）因为其降糖疗效好，低血糖风险低，耐受性好，在不增加体重的情况下改善血糖，故被各大指南推荐用于老年 2 型糖尿病患者。目前关于 SGLT2 抑制剂及 DPP-4 抑制剂对老年 2 型糖尿病患者的肌肉质量、力量和身体成分影响的比较研究较少，本研究旨在评估 SGLT2 抑制剂及 DPP-4 抑制剂对老年 2 型糖尿病患者的身体成分的影响。

1、对象和方法

1.1 研究对象和纳入排除标准

选取 2020 年 9 月至 2023 年 4 月在四川省人民医院就诊的老年 2 型糖尿病患者进行随机、平行对照研究。

入选标准：年龄 60~80 岁的 T2DM 患者；BMI≥22kg/m2；已使用足量二甲双胍治疗；结合饮食、锻炼或联合口服其他降血糖药物；糖化血红蛋白（HbA1c）7%-8.5%。

排除标准：（1）1 型糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、入组前 3 个月内合并泌尿生殖器感染，以及高血糖（空腹血糖水平>11.1mmol/L 或糖化血红蛋白大于 8.5%）；（2）12 周内已接受过 SGLT2 抑制剂或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂的治疗；12 周内曾经使用胰岛素治疗；（3）认知能力受损；（4）12 周内发生急性冠脉综合征、卒中或短暂性脑缺血发作；（5）肾小球滤过率<45mL/min/1.73m2；（6）肌少症患者：男性优势手握力<28kg，女性优势手<18kg；或无法根据试验方案完成坐起站立试验。

1.2 研究方法

共有 106 名患者纳入研究，随机分为两组，分别接受利格列汀 10 mg qd（n=53）或达格列净 10mg qd（n=53）治疗，其中 97 名患者治疗前后完成了生物电阻抗（BIA）检查（利格列汀组，n=51；达格列净组，n=46）并纳入疗效分析，上述患者采用四极技术的 BIA（X-Scan Plus II，SELVAS Healthcare 股份有限公司）进行身体成分测定。所有 BIA 测量均由同一研究者进行。

1.3 统计分析：

采用均数±标准差表示计量数据，均进行正态分布检验，两组间比较采用 t 检验。若数据不符合正态分布，采用非参数检验，使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析，P＜0.05 视为具有统计学差异。

2、结果

2.1 两组一般资料

表 1 显示研究参与者的基线特征，两组没有统计学差异（P>0.05）。

	利格列汀 (n=51)	达格列净 (n=46)

男性 (%)	49%	50%
年龄 (年)	70.9±5.6	69.3±5.6
病程 (年)	10.8±1.9	11.1±3.7
高血压病史 (%)	49.0%	58.7%
脂代谢紊乱(%)	92.2%	82.6%
收缩压 (mmHg)	140.2±14.0	145.9±14.8
舒张压 (mmHg)	73.4±12.8	71.5±13.7
HbA1c (%)	7.9±0.4	7.8±0.5
空腹血糖 (mmol/L)	7.6±0.8	7.9±0.4
肌酐 (umol/L)	94.6±18.9	94.4±17.6
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	65.6±16.8	67.1±16.0
ALT (U/L)	25.5±10.0	25.7±9.3
总胆固醇 ((mmol/L))	6.4±1.1	6.1±1.0
甘油三酯 (mmol/L)	4.2±1.9	3.6±1.8
HDL-C (mmol/L)	0.74±0.2	0.80±0.2
体重(kg)	69.1±5.3	68.9±8.0
BMI(kg/m^2)	26.0±1.6	25.7±2.4
身体肌肉含量 (kg)	25.9±3.5	24.6±5.0
身体蛋白质含量 (kg)	10.7±1.0	10.4±1.2
TBW (kg)	34.7±2.5	33.5±3.4
ICW (kg)	21.5±1.5	21.9±2.4
ECW (kg)	11.8±1.8	11.6±1.4
身体脂肪含量 (kg)	20.5±1.6	20.9±2.0

表 1 试验参与者的基线特征

HbA1c:糖化血红蛋白, FPG:空腹血糖,eGFR:估计的肾小球滤过率，ALT:丙氨酸氨基转移酶，TBW:全身水、ICW:细胞内水、ECW:细胞外水

2.2 两组比较的体重和身体成分变化

两组治疗共 24 周，观察及比较了两组血糖、身体成分的变化，结果见表 2。

治疗 24 周后，两组都观察到血糖的下降。达格列净组，无论是空腹血糖还是糖化血红蛋白，治疗后均下降明显，具有统计学差异。而在利格列汀组，尽管空腹血糖和糖化血红蛋白均有下降趋势，但只有空腹血糖的下降具有统计学差异。

比较达格列净组和利格列汀组患者的体重和身体成分变化，利格列汀组的体重从基线到 24 周没有显著改变（0.1±0.61kg，P=0.27），而达格列净组可观察到显著的体重下降（−3.78±2.45 kg，P＜0.001）。治疗 24 周后，利格列汀组和达格列净组患者的体内脂肪量变化分别为 0.29±2.61kg（P=0.43）和−1.01±0.74kg（P＜0.001），利格列汀未能使体脂发生变化，但达格列净减少了体内总脂肪量。

从基线到 24 周，两个治疗组的肌肉质量变化不同，达格列净组肌肉质量减少具有统计学差异（−0.34 kg，P<0.001），而利格列汀组肌肉质量治疗前后无变化。同时，达格列净组的蛋白质减少也具有统计学差异。

治疗前后，两组的全身水成分（包括总水、细胞内水、细胞外水）没有显著变化，但与利格列汀组相比，达格列净组的身体水成分可观察到减少趋势。

	利格列汀(n=51)			达格列净(n=46)			达格列净与利格列汀比较	
	基线	较基线变化	P	基线	较基线变化	P	较基线变化 (95% CI)	P
体重(kg)	69.1±5.3	0.10±0.61	0.27	68.9±8.0	-3.78±2.45	<0.001	-4.97 (-5.72, -4.21)	<0.001
身体脂肪含量(kg)	20.5±1.6	0.29±2.61	0.43	20.9±2.0	-1.01±0.74	<0.001	-1.30(-2.07, 0.54)	0.001
身体肌肉含量(kg)	25.9±3.5	0.74±2.98	0.08	24.6±5.0	-0.34±0.17	<0.001	-1.07 (-1.91, -0.23)	0.01
身体蛋白质含量 (kg)	10.7±1.0	0.03±0.15	0.13	10.4±1.2	-0.45±0.76	<0.001	-0.48 (-0.71，-0.25)	<0.001

TBW (kg)	34.7±2.5	0.42±2.15	0.17	33.5±3.4	-0.25±0.89	0.06	-0.67(-1.32, -0.13)	0.05
ICW (kg)	21.5±1.5	0.20±1.08	0.20	21.9±2.4	-0.38±1.44	0.08	-0.57 (-1.08, -0.06)	0.03
ECW (kg)	11.8±1.8	0.20±2.21	0.46	11.6±1.4	-0.31±2.34	0.38	-0.54 (-1.47, 0.38)	0.25
HbA1c (%)	7.9±0.4	-0.14± 0.40	0.02	7.8±0.5	-1.1±0.39	<0.001	-0.97 (-1.13, -0.81)	<0.001
FPG (mmol/L)	7.6±0.8	-0.32±0.86	0.01	7.9±0.4	-1.3±0.67	<0.001	-0.99（-1.30，0.67）	<0.001

表 2 两组治疗前后代谢指标和身体成分的变化。

TBW:全身水、ICW:细胞内水、ECW:细胞外水、HbA1c:糖化血红蛋白、FPG:空腹血糖。

3、讨论

2 型糖尿病往往伴随胰岛素抵抗及内脏脂肪堆积。内脏脂肪堆积被认为与糖尿病患者胰岛 β 细胞功能减退及糖尿病进展有关，同时也与糖尿病并发症心脑血管疾病及肾脏疾病风险有关。因此控制血糖、同时适度减轻体重有助于延缓糖尿病进程及预防糖尿病并发症发生风险。然而体重减轻不仅意味着体脂下降，往往也伴随骨骼肌质量减轻。考虑到老年患者的肌肉质量较低，随着年龄增加，老年糖尿病患者有进一步丢失骨骼肌质量和力量的风险，因此大部分指南建议老年患者谨慎使用 SGLT2 抑制剂或者胰高血糖素样肽-1 受体激动剂等负能量药物，以避免可能导致的衰弱发生[1]。亚洲人群相较于西方人群往往肌少症风险更为明显，SGLT2 抑制剂对老年糖尿病患者肌肉方面影响的研究甚少。

本研究发现老年 T2DM 患者在 24 周后服用达格列净的降糖效果优于利格列汀，而且显著地减少了体重和脂肪量，但没有显著减少全身水分，这与先前研究的结果部分一致[2,3]。在一项系统回顾研究中，有学者指出 SGLT2 抑制剂治疗 8-104 周后体重下降约 0.5 至 3.9kg[4]。SGLT2 抑制剂不仅通过糖尿诱导体重减轻和增加能量消耗，还通过增加脂肪酸的 β 氧化活化腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）途径、以及影响脂联素和瘦素表达实现负体重影响[5]。达格列净改善内脏脂肪细胞功能障碍，致瘦素、内脂蛋白和纤溶酶原激活物抑制

物 1 表达降低以及促进脂联素表达，从而有效地促进脂肪分解并减少内脏脂肪[6]。

Rizzo 等人报道,与磺酰脲类药物相比，DPP4 抑制剂能显著降低肝内脂肪和脂肪量，并阻止 T2DM 患者肌肉质量丧失，用 DPP4 抑制剂治疗的患者表现出更好的抗肌萎缩作用[7]，保留肌肉质量和功能[8]。但本研究没有发现利格列汀治疗前后脂肪量和肌肉量的差异，其原因可能是本研究时间尚短，仅持续 24 周。但本研究观察到达格列净可显著降低肌肉质量及身体蛋白质含量。SGLT2 抑制剂可能会降低胰岛素水平，导致肌肉对葡萄糖和氨基酸的吸收减少，以及通过胰高血糖素升高增强蛋白水解，从而加速肌萎缩[9]。抑制 SGLT2 可导致负能量平衡和血胰岛素水平降低，可能在骨骼肌外诱导各种分解代谢反应，如脂肪组织脂解，这可能有助于增加 FFA 和酮体的产生[10]。已有证据表明，SGLT2 抑制反应介导的慢性高酮血症，可以通过氧化外周组织包括骨骼肌作为供能燃料[11]。尽管动物骨骼肌中无 SGLT2 表达，但在神经肌肉接头附近有其家族蛋白 SGLT3 表达[12]。SGLT3 的生理功能尚不清楚，其可能发挥葡萄糖传感器作用[13]。与本研究不同，在动物研究中发现相反证据，卡格列净可降低肥胖小鼠炎症细胞因子浓度，增强骨骼肌功能，改善肥胖小鼠骨骼肌收缩力[14]，然而这一结论缺乏来自人类的大样本研究支持。

与利格列汀相比，达格列净降糖治疗效果更好，目前越来越多的证据提示其降糖以外心肾获益，在降糖药物当中受到越来越多的重视。但达格列净有导致干体重下降的理论基础。本研究是两类新的口服降糖药对老年 2 型糖尿病患者身体成分的直接比较。本研究观察到达格列净减轻体重。减少了脂肪质量，但同时也减少了肌肉量与蛋白含量，显示出达格列净对身体的负能量影响，这种影响对老年患者可能是不利的。

本研究存在一定局限性。由于实用性和相对较低的成本，本研究使用 BIA 来测量身体成分，但 BIA 与最佳反映内脏脂肪面积的计算机断层扫描（CT）测量值可能存在差异。其次，没有获取患者饮食习惯和体育活动信息，它们可能显著影响身体成分的变化。部分其他口服降糖药物也可能影响研究结果。而且研究时间较短，结果推广也可能因为种族差异受限。因此有必要进一步扩大样本研究 SGLT2

和 DPP4 抑制剂对肌肉力量和身体功能的影响，特别是在需要长期使用这类药物的老年患者中。

参考文献：

[1] Kalyani, R. R., Corriere, M. &Ferrucci, L. Age-related and disease-related muscle loss: Teefect of diabetes, obesity, and otherdiseases. Lancet Diabetes Endocrinol. 2, 819–829. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70034-8 (2014).

[2] Inoue, H. et al. Ipraglifozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass,in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial. J. Diabetes Investig. 10, 1012–1021. https://doi.org/10.1111/jdi.12985 (2019).

[3] Schork, A. et al. Efect of SGLT2 inhibitors on body composition, fuid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type2 diabetes: A prospective study using bioimpedance spectroscopy. Cardiovasc. Diabetol. 18, 46. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y (2019).

[4] Sheu WHH, Chan SP, Matawaran BJ, Deerochanawong C, Mithal A, Chan J, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patientswith type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: Anasian perspective and expert recommendations. DiabetesMetab J 2020; 44(1):11-32. doi.org/10.4093/dmj.2019.0208.

[5] Xu, L. & Ota, T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophagepolarization. Adipocyte 7, 121–128. https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1413516 (2018).

[6] Shaheer, A., Kumar, A., Menon, P., Jallo, M. & Basha, S. Efect of add-on therapy of dapaglifozin and empaglifozin on adipokinesin Type 2 diabetes mellitus. J. Endocrinol. Metab. 11, 83–90 (2021).

[7] Sakurai, S. et al. Empaglifozin decreases the plasma concentration of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients withtype 2 diabetes: Association with improvement of fbrinolysis. J. Diabetes Complicat. 34, 107703. (2020).

[8] Rizzo, M. R. et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. J. Am. Med. Dir. Assoc. 17,896–901. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.04.016 (2016).

[9] Bouchi, R. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuates the decline of skeletal muscle mass in patients with type 2 diabetes.Diabetes Metab. Res. Rev. https://doi.org/10.1002/dmrr.2957 (2018).

[10] Ferrannini, E., Mark, M. and Mayoux, E. (2016) CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “Thrifty Substrate”hypothesis. Diabetes Care 39,1108–1114 https://doi.org/10.2337/dc16-0330

[11] Qiu, H., Novikov, A. and Vallon, V. (2017) Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeuticperspectives. Diabetes Metab. Res. Rev. 33, e2886 https://doi.org/10.1002/dmrr.2886

[12] Castaneda F, Layne JE, Castaneda C. Skeletal muscle sodiumglucose co-transporters in older adults with type 2 diabetesundergoing resistance training. Int J Med Sci. 2006;3:84–91.

[13] Sano R, Shinozaki Y, Ohta T. Sodium–glucose cotransporters:functional properties and pharmaceutical potential. J DiabetesInvestig. 2020;11:770–82.

[14] Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TM,Arakawa K, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation inthe nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle ofmice. Eur J Pharmacol. 2017;794:37–44.